

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOSODA, Yoshinori
Hosoda International Patent Office
OMM Building 5th Floor, P.O. Box 26
7-31, Otemae 1-chome
Chuo-ku, Osaka-chi
Osaka 540-6591
JAPON

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 27 février 2002 (27.02.02) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference 01-054-PCT | |
| International application No. PCT/JP01/06202 | International filing date (day/month/year) 18 juillet 2001 (18.07.01) |

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

| | | |
|---|----------------------|--------------------|
| Name and Address HOSODA, Yoshinori c/o Hosoda International Patent Office Otemae M2 Building 8-1, Tanimachi 2-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 540-0012 Japan | State of Nationality | State of Residence |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

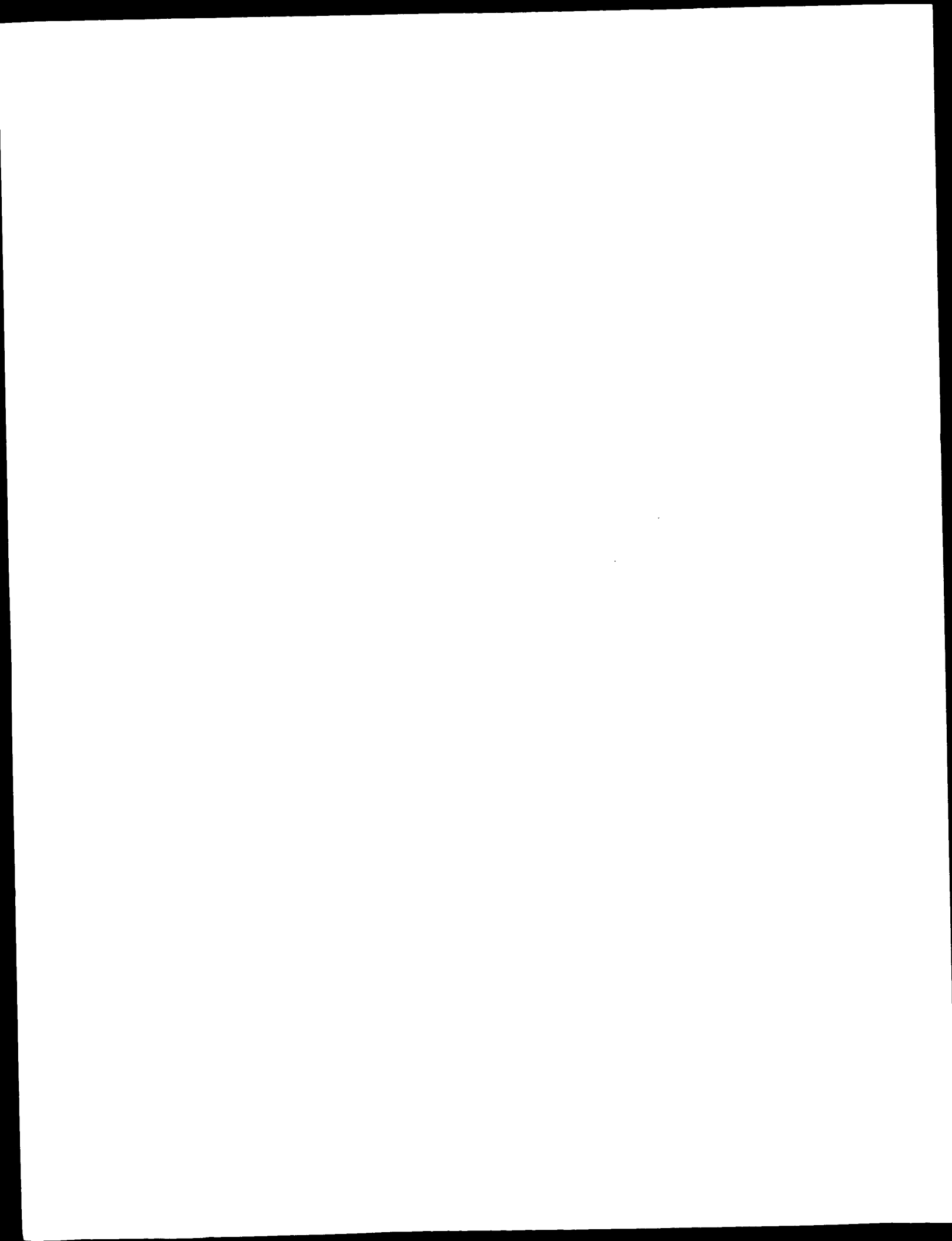
| | | |
|---|----------------------|--------------------|
| Name and Address HOSODA, Yoshinori Hosoda International Patent Office OMM Building 5th Floor, P.O. Box 26 7-31, Otemae 1-chome Chuo-ku, Osaka-chi Osaka 540-6591 Japan | State of Nationality | State of Residence |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

| | |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Susumu KUBO Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|---|



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 99/42096 A1 (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 26 August, 1999 (26.08.99), & EP 1057483 A1 & JP 2001-89365 A & JP 2001-89364 A & JP 2000-53568 A & JP 2000-143508 A & JP 2000-247878 A | 1-7, 15 |
| X | JP 6-100442 A (Suntory Limited), 12 April, 1994 (12.04.94), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.121:125260 | 1-7, 15 |
| Y | JP 9-12454 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 14 January, 1997 (14.01.97), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.126:170890 | 1-7, 15 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 October, 2001 (02.10.01)Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

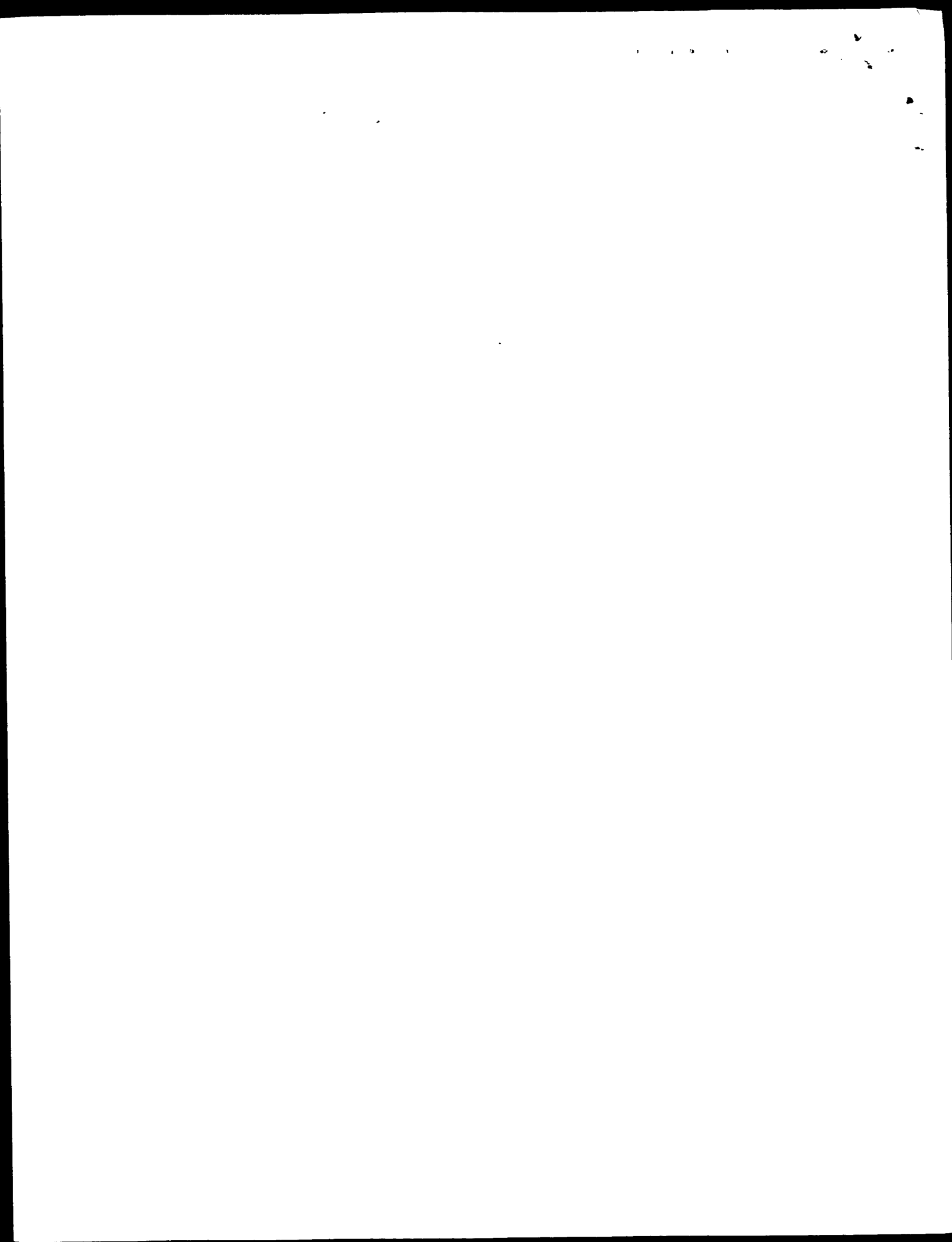
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06202

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | Y. ISHIMOTO et al., "The effect of cigarette smoking on the human SEP (somatosensory evoked potential) and EEG", Shikoku Igaku Zasshi, (1993), Vol.49, No.1, pages 52 to 70 & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.118:207370 | 1-7, 15 |



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06202

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

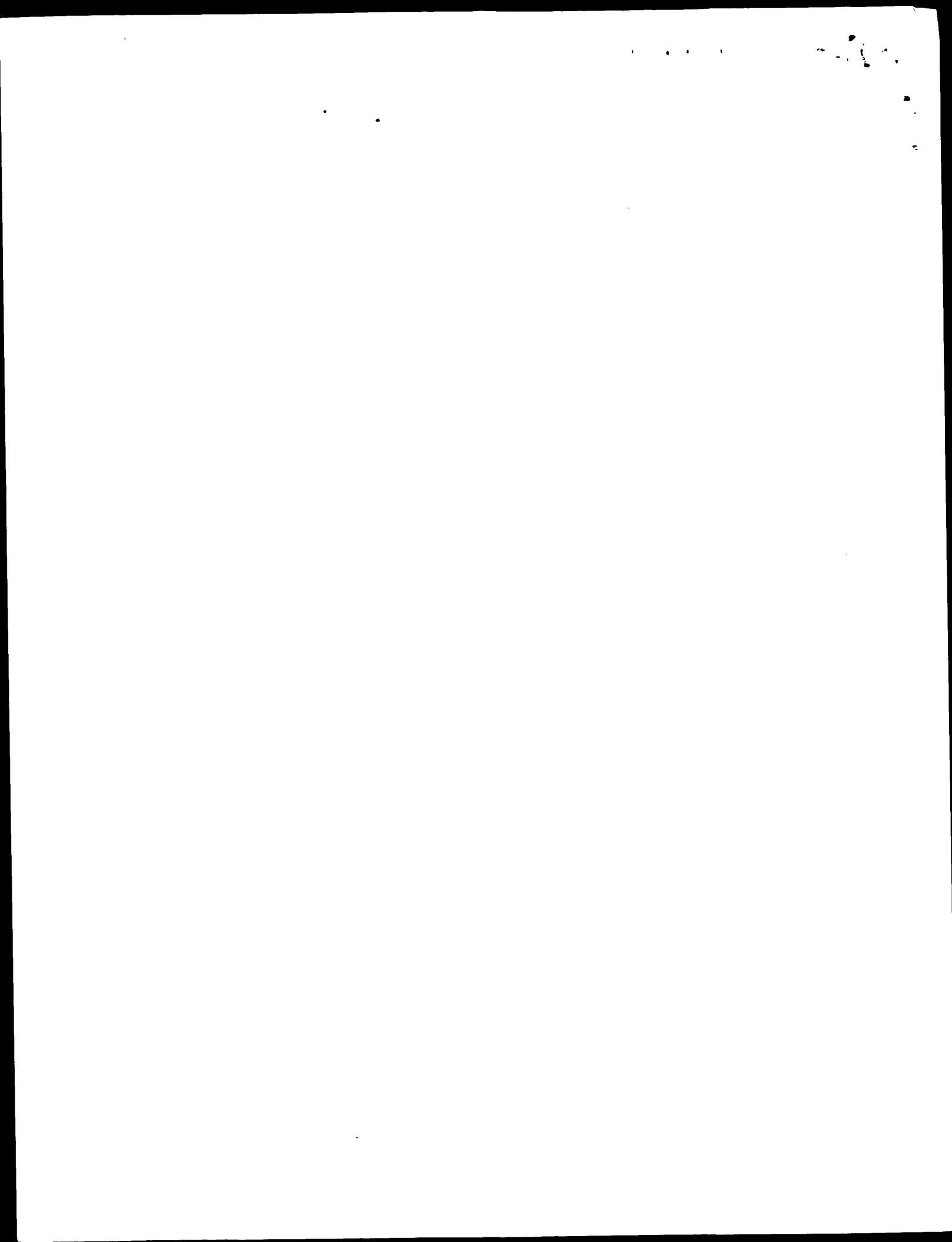
1. ☒ Claims Nos.: 8-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)
[PCT 18 条、PCT 規則 43、44]

| | | |
|------------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 01-054-PCT | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記 5 を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP01/06202 | 国際出願日 (日.月.年) 18.07.01 | 優先日 (日.月.年) 21.07.00 |
| 出願人 (氏名又は名称) 太陽化学株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (PCT 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 8 乃至 14 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 99/42096 A1 (TAIYO KAGAKU CO., LTD.) 26.8月.1999 (26.08.99) & EP 1057483 A1 & JP 2001-89365 A & JP 2001-89364 A & JP 2000-53568 A & JP 2000-143508 A & JP 2000-247878 A | 1-7, 15 |
| X | JP 6-100442 A (サントリー株式会社) 12.4月.1994 (12.04.94) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 121:125260 | 1-7, 15 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.10.01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | JP 9-12454 A(太陽化学株式会社) 14. 1月. 1997(14. 01. 97) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 126:170890 | 1-7, 15 |
| Y | ISHIMOTO Y. et al, The effect of cigarette smoking on the human SEP (somatosensory evoked potential) and EEG, Shikoku Igaku Zasshi, 1993, Vol. 49,, No. 1, pages 52 to 70 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 118:207370 | 1-7, 15 |

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年1 月31 日 (31.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/07723 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/198,
A61P 25/34, A23L 1/305

内 Mie (JP). 岡山謙一 (OKAYAMA, Ken-ichi) [JP/JP];
〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通三丁目2番27
号 大塚化学株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06202

(22) 国際出願日: 2001 年7 月18 日 (18.07.2001)

(74) 代理人: 弁理士 細田芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒
540-0012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目8番1号 大
手前M2ビル 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:
特願2000-220301 2000 年7 月21 日 (21.07.2000) JP
特願2001-34460 2001 年2 月9 日 (09.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 太陽化
学株式会社 (TAIYO KAGAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
510-0825 三重県四日市市赤堀新町9番5号 Mie (JP). 大
塚化学株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通三丁
目2番27号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大久保 勉
(OKUBO, Tsutomu) [JP/JP]. 小関 誠 (OZEKI,
Makoto) [JP/JP]. 位田 毅彦 (INDEN, Takehiko) [JP/JP].
ジュネジャ レカラジュ (JUNEJA, Lekh, Raj) [IN/JP].
久鍋雅彦 (HISANABE, Masahiko) [JP/JP]; 〒510-0825
三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITIONS FOR REGULATING DESIRE FOR SMOKING

(54) 発明の名称: 喫煙欲求抑制組成物

(57) Abstract: It is intended to provide highly safe and non-anaclitic compositions for regulating desire for smoking which enable:
(1) regulation of desire for smoking in nonsmoking situations in daily life; (2) intentional stop or reduction of smoking; and (3) complete breaking away from smoking habit. It is also intended to provide a method of stopping or reducing smoking by administering theanine-containing compositions to individuals.

(57) 要約:

本発明の目的は、(1) 日常生活において禁煙が必要とされる場面での喫煙欲
求の抑制、(2) 意図的な禁煙または節煙、および(3) 喫煙習慣からの完全な
脱却を可能にする、安全性が高く、しかも依存性のない喫煙欲求抑制組成物を
提供することにある。本発明の他の目的は、テアニンを含有する組成物を個体に
投与する禁煙又は節煙方法を提供することにある。

WO 02/07723 A1

明 細 書

喫煙欲求抑制組成物

技術分野

本発明は、テアニンを含む喫煙欲求抑制組成物、およびテアニンを含む組成物を個体に投与する禁煙又は節煙方法に関する。

背景技術

喫煙は多くの健康障害、例えば肺癌、気管支炎、および冠状もしくは末梢動脈疾患などの主要な因子であることが知られている。また、タバコに含まれる個々の化学物質はすでに発癌物質として認知されており、最近では間接喫煙による発癌性も明らかとなり、米国では煙の出ない噛みタバコやかぎタバコを含めて発癌物質リストに掲載されている。タバコに含まれる成分の中でも、ニコチンは無色揮発性の液体アルカロイドで、鎮静効果、覚醒効果、快効果等がある反面、大脳神経、小脳、脊髄などの神経組織を刺激および麻痺させる猛毒性を有し、肺癌、咽頭癌、食道癌、胃癌発病に関する報告が続いている。

また、ニコチンには精神依存性があり喫煙等によりニコチンの摂取が継続的に行われるとニコチン依存症となる場合があり、例えば、ヘビースモーカーが禁煙すると短時間のうちに、退薬症状がみられ喫煙の欲求が高まる。かかる症状や苦痛から逃れるべく、喫煙欲求に負けて、さらにニコチンを摂取すると健康面においてよりいっそうリスクが高まることになる。

このような中で、世界的に禁煙・節煙活動が行われ、年々喫煙人口が減る傾向にある。公共の施設や交通機関では喫煙が制限される傾向にあり、喫煙者は禁煙を強いられる場合が多々発生する。しかしながら、喫煙の習慣を断ち切るには精神的、肉体的な苦痛を伴う場合が多く、ニコチン摂取量の突然の減少により重篤

な禁断症状が現れるような場合もある。したがって、穏やかに無理なく禁煙もしくは節煙効果がある方法が切に求められている。

その手段としては、これまでにニコチンガム、各種植物抽出物、無機物を含んだキャンディー、飴、ガムなどの食品や医薬品（特開昭4-46119号公報、特開昭61-63243号公報、特開昭62-296840号公報、特開昭62-296840号公報、特開平8-308544号公報、特開昭82-42582号公報、特開平7-18076号公報、特開昭48-85722号公報）などが知られている。また、パイプ等を用いてある種の化学物質をタバコの煙と同時に吸引せしめて不快感を起こさせる方法、ニコチンパッド、ニコチン鼻腔スプレーのようにニコチンを体内吸収させて禁煙を促すなどの方法が用いられた。これらの手段による禁煙もしくは節煙の原理は大きく分けて、（1）味覚等の麻痺による喫煙欲求の抑制、（2）体内ニコチンの解毒／排泄促進および（3）タバコ代替物によるニコチンの供給の3つに分類される。しかしながら、ニコチンを体内に経皮等により吸収させる場合、結局ニコチンが体内に存在することとなり、健康に良いとは言えず、さらに喫煙欲求の低減は達せられたとしても、使用されるタバコ代替物の依存症になる危険性がある。また、上記の食品などは、その効果が薄く、一般にニコチンに慣れた喫煙者の味覚を満足させるものではなく、禁煙や節煙からくる禁断症状を根本的に抑圧できるものではなかった。したがって、タバコについて手を出してしまうといったことが多く、その有効性には限界があった。

発明の開示

本発明の目的は、（1）日常生活において禁煙が必要とされる場面での喫煙欲求の抑制、（2）意図的な（好きなときに）禁煙または節煙、および（3）喫煙習慣からの完全なる脱却を可能にする、安全性が高く、しかも依存性のない喫煙欲求抑制組成物を提供することにある。本発明の他の目的は、テアニン含有す

る組成物を個体に投与する禁煙又は節煙方法を提供することにある。

前記課題を解決するため、鋭意研究した結果、本発明者らはテアニンが喫煙欲求の抑制に有効であり、その有効性は従来の技術に比べ高く、禁煙が必要とされる場面において禁煙に伴う禁断症状を予防、軽減、解消することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の要旨は、

- (1) テアニンを含有することを特徴とする喫煙欲求抑制組成物、および
- (2) テアニンを含有してなる組成物を個体に投与する禁煙又は節煙方法、に関する。

図面の簡単な説明

第1図は、喫煙者の血中ニコチン濃度の日内変化を示す。

第2図は、起床直後試験2の予備調査結果を示す。

第3図は、起床直後試験2の結果を示す。

第4図は、昼間試験の予備調査結果を示す。

第5図は、昼間試験の結果を示す。

第6図は、日内での連続摂取試験の結果を示す。グラフ中の棒は喫煙本数（本）を、黒四角は被検物質摂取数（錠）を示す。また、グラフ横軸の数字1は被検物質の摂取を行っていない任意の1日の結果を、2～4はそれぞれ試験を実施した別々の3日間の各1日の結果を示す。

第7図は、1週間の連続摂取試験の結果を示す。グラフ中の棒は喫煙本数（本）を、黒四角は被検物質摂取数（錠）を示す。

第8図は、L-テアニン配合チュウアブルを口腔内粘膜吸収または腸管吸収した場合の血中テアニン濃度の推移を示す。

第9図は、被験者に対しテアニンを87mg摂取させた場合における喫煙欲求の経時的变化と血中のテアニン濃度の推移を示す。

第10図は、被験者に対しテアニンを200mg摂取させた場合における喫煙欲求の経時的変化と血中のテアニン濃度の推移を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の喫煙欲求抑制組成物（以下、組成物という）は、タバコまたはニコチン禁断症状（以下、禁断症状という）が起こり得るあらゆる状況への対処に非常に適したものであり、本発明の組成物の所望の効果の発現は、かかる組成物に含有されるテアニンについて初めて見出された喫煙欲求抑制作用に基づくものである。

本発明の「喫煙欲求抑制」とは、例えば、禁煙しないといけない場面での禁断症状の緩和、該禁断症状の発現を抑制し、喫煙の欲求を抑えることをいう。

「ニコチン」とは、タバコ製品の有効成分を指す。ニコチンは依存性薬物であり、体内に容易に吸収され、約8秒後には脳に達することが知られている。ニコチンは、大脳（中枢神経系）の快楽中枢に働いて快感をもたらすが、この快感を求めて喫煙を続けていくと脳になんらかの変化が起こり、今度は喫煙していないと調子がわるくなるという、いわゆるタバコまたはニコチン依存に至る場合がある。

一方、本発明に用いられる「テアニン」とはグルタミン酸の誘導体（ γ -グルタミルエチルアミド）であり、天然には茶葉に多く含まれるアミノ酸成分である。本発明において初めて見出されたテアニンによる喫煙欲求抑制作用の作用メカニズムは未だ不明であり、従来より知られている各種の生理作用からは予測されないものであるが、後述の実施例において示したように、ニコチン依存症の喫煙者を対象とした試験により、テアニン投与後のテアニン血中濃度推移と禁断症状の抑制作用の発現に関連性が認められている。従って、テアニン投与後の脳内への移行が効果の発現に何らかの関連性を有するものと推定される。

本発明に用いられるテアニンの製造法としては、茶葉から抽出する方法、有機

合成反応によりテアニンを得る方法 (Chem. Pharm. Bull., 19(7) 1301-1307(1971))、グルタミンとエチルアミンの混合物にグルタミナーゼを作用させてテアニンを得る方法 (特公平7-55154号公報)、エチルアミンを含有する培地で茶の培養細胞群を培養し、培養細胞群中のテアニン蓄積量を増加させつつ培養細胞群の増殖促進を図る方法 (特開平5-123166号公報)、また、特公平7-55154号公報、特開平5-123166号公報におけるエチルアミンをエチルアミン塩酸塩などのエチルアミン誘導体に置き換えてテアニンを得る方法等があり、いずれの方法でも良い。また、テアニンは精製品、粗精製品、抽出エキス等、いずれの形態のものでもよく、市販品 (サンテアニン (登録商標) 太陽化学 (株) 製) でも良い。なお、ここでいう茶葉とは、緑茶、ウーロン茶、紅茶等が挙げられる。

また、テアニンはL-テアニン、D-テアニン、DL-テアニンいずれも使用可能であるが、中でもL-体は食品添加物にも認められており、経済的にも利用しやすいため、本発明においては、L-体が好ましい。

本発明の組成物におけるテアニンの含有量は、本発明の所望の効果が得られれば特に限定されるものではないが、通常0.001~100重量%が好ましく、0.01~100重量%がより好ましく、0.1~100重量%が特に好ましい。

本発明の組成物中のテアニンの検出方法は特に限定されるものでないが、オルトフタルアルデヒド (OPA) によるプレカラムでの誘導体化後、ODSカラムを用いての高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離し、蛍光検出器で検出定量する方法やODSカラムを用いてHPLCで分離し、波長210nmで検出定量する方法が好ましい。

また、本発明の組成物にはテアニンの他に種々の成分とも適宜併せて使用できる。他の成分としては特に限定されるものではないが、例えば、アミノ酸、ビタミン、ミネラル、その他機能性素材等が挙げられる。

前記アミノ酸としては特に限定されるものではないが、例えば、グルタミン、グルタミン酸、トリプトファン、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、スレオニン、セリン、γ-アミノ酪酸、タウリン、チオクラリン、ヒポタウリンなどが挙げられる。

前記ビタミンとしては、例えばビタミンA、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、葉酸、ニコチン酸、リボ酸、パントテン酸、ビオチン、ユビキノン、プロスタグランジン等が挙げられ、これらビタミンの誘導体も含まれるがこれらのみに限定されるものではない。

前記ミネラルとしては、例えばカルシウム、鉄、マグネシウム、銅、亜鉛、セレン、カリウム等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

また、その他機能性素材としては、例えばセイントジョーンズワート、カモミール等のハーブ類、ギムネマ・ガルシニア、杜仲、高麗人参等の漢方にかかわる植物類またはそれらの抽出エキス、プラセンタ等の動物抽出エキス、ダイエタリーファイバー、大豆ペプチド、ダイエット甘味料、カフェイン等が挙げられるが、特に限定されるものではない。

本発明の組成物の形態としては、日常の使用に適するという観点から、食品組成物または医薬組成物が好ましい。

本発明の食品組成物とは、テアニン含有してなる食品のみならず、テアニン含有してなる食品添加物も含まれる。食品組成物とする場合、例えば、以下の食品中にテアニンを配合すればよい。

即ち、固形食品や液状食品にテアニンを配合することができる。固形食品としては特に限定されるものではなく、好ましくは打錠菓子、飴、チョコレート、ガム、クラッカー、ビスケット、クッキー、練り製品、大豆加工品、ムース、ゼリー、ヨーグルト、冷菓、ケーキ、パン等が挙げられる。また、液状食品も特に限定されるものではなく、好ましくは濃縮果汁、濃縮還元ジュース、ストレートジ

ュース、果実ミックスジュース、果粒入り果実ジュース、果汁入り飲料、果実・野菜ミックスジュース、野菜ジュース、炭酸飲料、清涼飲料、ミネラルウォーター、牛乳、乳飲料、コーヒー等の嗜好飲料、日本酒、ビール、ワイン、カクテル、焼酎、ウイスキー等のアルコール飲料等にテアニンを配合する例が挙げられる。

なかでも、口腔内粘膜からの吸収に適した製剤が好ましい。例えば、打錠菓子、飴、ガム等、口中にて一定時間維持できる形態の固形食品が特に好ましい。かかる固形食品によれば、テアニンを口内で緩やかに放出させることができる。それにより、テアニンは主に口腔内粘膜を介して体内に吸収されることになる。口腔内粘膜を介して吸収されれば、門脈系を介する場合よりもより効率的に脳内に輸送され、その作用が発揮され得ると考えられる。一方、食場面を考慮した場合、ガムでは職種や職場等の状況により使用が困難であることも考えられるため、打錠菓子や飴の形態がさらに好ましい。これらの各種の形態に関し、口腔内粘膜からの吸収に適したものとしては、口腔内に摂食した際に少なくとも3分間は口腔内に残留可能な剤形であるのが好ましい。また、容易に嚙んだり、飲み込んだりしない程度の大きさや形態であるのが好ましい。

本発明の組成物を医薬組成物とする場合、公知の医薬組成物に準じ、その形態としては、溶液、懸濁物、粉末、固体成型物等のいずれでもよく、特に限定されるものではない。従って、錠剤（一般的な錠剤に加え、例えばトローチ等も含む）、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、ドリンク剤等として提供される。また、他の医薬とも併用可能である。

また、食品組成物の場合と同様に、口腔内粘膜からの吸収に適したものが好ましい。即ち、門脈系を介することなく体内にテアニンを吸収させるという観点から、本発明の医薬組成物の形態としては、錠剤、特にトローチまたは舌下錠が好ましい。舌下錠としては、舌下に配置できる形態のものであれば特に限定されるものでないが、好ましくは3～6分間で崩壊して、テアニンが急速に舌下粘膜に

放出され得るものが望ましい。崩壊のための手段は特に限定されるものではなく、公知の技術に従えばよい。かかる舌下錠によれば、舌下粘膜からテアニンが吸収され、効率的に脳内に輸送され得るので、急性の禁断症状の治療やニコチンに対する一過性の渴望の治療に特に適する。

本発明の組成物の製法は特に限定されるものでなく、テアニンと他の原材料を粉体混合する方法、溶媒中にテアニンと他の原材料を溶かし混合溶液とする製法、またその混合溶液を凍結乾燥する製法、噴霧乾燥する製法等一般的な食品、医薬品の製法が適用される。例えば、テアニンを公知の賦形剤、担体、結合剤、安定剤等と配合することにより医薬組成物を得ることができる。

本発明の組成物の使用によれば、例えば、(1) 日常生活において禁煙が必要とされる場面における喫煙の欲求を抑制することができる。喫煙習慣を有しており、また、かかる習慣から脱却する意思を持たない者にとっては、短時間、長時間にかかわらず一定時間に渡り喫煙の停止を行うことは非常に困難な場合がある。例えば、飛行機等の交通機関の利用時、病院内等が挙げられ、かかる場合、本発明の組成物により効果的に喫煙欲求が抑制できるので、禁煙を無理なく実行することができる。しかしながら、かかる抑制作用は不必要に長時間に渡る持続的なものではなく、禁煙が必要とされる時期を過ぎれば容易に喫煙を再開することができる。このような喫煙欲求の抑制と再開の柔軟性は、抑制効果が不必要に持続される場合がある従来のニコチンパッド等のニコチン代替物による喫煙欲求の抑制に比し、非常に優れた点である。特に近年、タバコ消費およびそれに伴うニコチン摂取の有害作用の理解が進むに伴って禁煙を迫られる場面が多くなってきており、ここに挙げる本発明の組成物の使用態様は、特に好ましいものである。

また、(2) 本発明の組成物により意図的に(好きなときに)禁煙または節煙を行うこともできる。例えば、喫煙習慣を有しており、また、かかる習慣から脱却する意思を持たない者が、何らかの医師の指導により禁煙または節煙を行おうとする場合や、乳幼児との接触時に禁煙を行おうとする場合等に、本発明の組成

物により効果的に喫煙欲求を抑制できるので、禁煙または節煙を無理なく実行することができる。また、前記同様、意図的な禁煙または節煙が不要となった場合には直ちに喫煙を再開することができる。

さらに、(3) 本発明の組成物の摂取を継続的に行うことにより、喫煙習慣から完全に脱却することも可能である。禁煙を開始する喫煙者に、禁煙に対する自信を有する者は一般に少ないと言われている。特に、これまでの何度かの禁煙挑戦で、禁煙開始後の禁断症状の辛さに禁煙をあきらめてしまったという過去を持つ場合にはなおさらである。しかしながら、本発明の組成物によれば効果的に喫煙欲求を抑制できるので、無理なく禁煙を継続することができ、最終的には喫煙習慣からの完全なる脱却も可能となる。

また、適当な禁煙指導や禁煙カウンセリングと併用されることにより、より一層の効果が期待できる。これまで、かかる指導等においては禁煙補助薬としてニコチンガムやニコチンパッド等のニコチン製剤が使用されてきた。しかしながら、ニコチンは、その毒性が非常に高く、不安定狭心症、心筋梗塞、妊婦または妊娠の可能性のある婦人等では禁忌とされている。前記禁煙補助薬は正しい指導の下に禁煙を意図する本人が使用する目的で処方されるものであり、他人が使用した場合、必ずしも安全とはいえない。特に、譲渡等により、前記禁忌対象者に渡った場合は危険を伴う事態が引き起こされる可能性があった。また、ニコチン製剤はタバコより摂取していたニコチンを一時的に製剤より置換摂取させるものであり、該ニコチン製剤に対する依存症となる場合もあった。

本発明の組成物に使用されるテアニンは、後述するように全く安全な成分であり、テアニンの依存症となることもないため、かかる組成物を禁煙指導等と併せて使用することにより、安全に、しかも効率的に常習喫煙者を喫煙習慣から脱却させることができる。

このように、本発明の組成物の使用により禁煙又は節煙による禁断症状を予防、軽減又は解消することができるので、前記のような各種の使用態様が可能であ

る。

本発明は、さらにテアニンを含む組成物を個体（ヒト）に投与する禁煙又は節煙方法を提供する。当該方法では本発明の組成物の使用が好適である。本発明の組成物の前記使用態様において本発明の所望の効果をj得るためのテアニンの有効投与量としては、一般に、好ましくは1日当たり0.1～50mg/kg体重、より好ましくは0.5～20mg/kg体重、さらに好ましくは1～20mg/kg体重、特に好ましくは4～20mg/kg体重である。

本発明の組成物を使用する時期としては、特に限定されないが、例えば、喫煙又は節煙による禁断症状が予測される際に予め投与したり、禁断症状が出ている時に投与したりすればよい。より具体的態様においては、喫煙者が禁断症状の一過的な対処を望む場合、禁断症状を経験する期間に先立って、あるいはその最中に、好ましくは、長時間に渡るタバコまたはニコチン欠乏状態時、例えば起床時に、起床の時点から15分以内に喫煙する習慣を有する者が、かかる起床の時点から、喫煙欲求を抑制できるテアニンの1回投与当たりの有効量、好ましくは0.02～10mg/kg体重、より好ましくは0.2～10mg/kg体重、さらに好ましくは0.8～10mg/kg体重を投与することが望ましい。一方、喫煙者が喫煙習慣からの完全なる脱却を望む場合、例えば、喫煙の欲求が生じ始めた際に、該欲求を好ましくは少なくとも3時間程度、より好ましくは5時間程度抑えうるテアニンの1回投与当たりの有効量、好ましくは0.02～10mg/kg体重、より好ましくは0.2～10mg/kg体重、さらに好ましくは0.8～10mg/kg体重を投与することが望ましい。

ただし、喫煙習慣、禁断症状の程度には個人差（年齢、性別等）があるため、本発明におけるテアニン投与量はかかる範囲のみに限定されるものでない。各喫煙者の状況、所望する効果の程度により、適宜テアニンの投与量を調節すればよい。また、投与回数、投与間隔等も適宜選択することができる。

さらに本発明の別の態様として、本発明は、禁煙又は節煙による禁断症状を予

防、軽減又は解消するための医薬を製造するためのテアニンの使用を提供する。

本発明の組成物は、テアニンについて初めて見出された喫煙欲求抑制作用に基づくものである。かかるテアニンは茶の旨味の主成分として知られるものであり旨味を用途とする食品添加物としても使用されている。安全性においてもマウスを用いた急性毒性試験において5 g/kg体重経口投与で死亡例はなく、一般状態および体重等に異常は認められず、食品衛生法上も、その添加量に制限はない。しかも、従来のニコチン製剤と異なり、依存性も認められないため、本発明の組成物によれば安全かつ効果的に喫煙欲求の抑制を行うことができる。

実施例

次に実施例、試験例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲はこれらのみに限定されるものではない。

製造例1 酵素法によるL-テアニンの調製

0.3 M グルタミンおよび1.5 M エチルアミンを、ホウ酸緩衝液($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 - \text{NaOH}$, pH 11)中で0.3 U グルタミナーゼ存在下に30°Cで22時間反応させ、225 nmolのテアニンを得た。また、副生成物のグルタミン酸は20 nmolであった。なお、反応液からのテアニンの精製は、反応液をDowex 50×8カラムおよびDowex 1×2カラムによるクロマトグラフィーにかけ、次いでエタノール処理することにより行った。

まず、L-テアニンの確認は前記精製により得られた単離物質をアミノ酸アナライザー、ペーパークロマトグラフィーにかけ、該単離物質が標準物質と同じ挙動を示すことを確認することにより行った。次いで、該単離物質に対し塩酸またはグルタミナーゼで加水分解処理を行うと、1:1の割合でグルタミン酸とエチルアミンを生じた。このように、単離物質がグルタミナーゼによって加水分解されたことから、エチルアミンがグルタミン酸のγ位に結合していることが示された。また、加水分解で生じたグルタミン酸がL型であることも、グルタミン酸デ

ヒドロゲナーゼにより確認された。以上から、得られた化合物がL-テアニンであることを最終的に確認した。

製造例2 L-テアニンの茶葉からの抽出

茶 (C a m e l l i a s i n e n s i s) 葉 10 kg を熱水で抽出後、得られた抽出液をカチオン交換樹脂 (室町化学工 (株) 製 D o w e x H C R W - 2) につけ、1 N N a O H により溶出した。溶出画分を活性炭 (二村化学工業 (株) 製 太閤活性炭 S G) に通し、15 % エタノールによる溶出画分を R O 膜 (日東電工 (株) 製 N T R 7 2 9 H F) を用いて濃縮した。次いで、濃縮物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、更に再結晶を行い、L-テアニン 24.8 g を得た。

実施例1 L-テアニン配合チュウアブルの調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の1例として、次に示す原料を各組成に従って混合し、造粒後に一粒 1.5 g となるように打錠して、L-テアニン配合チュウアブルを調製した。

| | | |
|---------------------------|----------|-----------|
| フロストシュガー | 71.67重量% | (1.075 g) |
| トレハロース | 10.00重量% | (0.150 g) |
| L-テアニン | 13.33重量% | (0.200 g) |
| (商品名: サンテアニン、太陽化学 (株) 社製) | | |
| ショ糖脂肪酸エステル | 1.00重量% | (0.015 g) |
| 香料 (高砂香料工業 (株) 製) | 4.00重量% | (0.060 g) |
| 合計 | 100重量% | (1.500 g) |

実施例2 L-テアニン配合チュウアブルの調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の1例として、次に示す原料を各組成に

従って混合し、造粒後に一粒 1.5 g となるように打錠して、L-テアニン配合チュウアブルを調製した。

| | | |
|------------------------|-----------|-----------|
| フロストシュガー | 68.34 重量% | (1.025 g) |
| トレハロース | 10.00 重量% | (0.150 g) |
| L-テアニン | 13.33 重量% | (0.200 g) |
| (商品名：サンテアニン、太陽化学(株)社製) | | |
| カフェイン | 3.33 重量% | (0.050 g) |
| ショ糖脂肪酸エステル | 1.00 重量% | (0.015 g) |
| 香料(高砂香料工業(株)製) | 4.00 重量% | (0.060 g) |
| 合計 | 100 重量% | (1.500 g) |

実施例 3 L-テアニン配合チューインガムの調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の 1 例として、次に示す原料を各組成に従って混合し、チューインガムを調製した。

| | | |
|------------------------|-----------|---------|
| ガムベース | 20.0 重量% | (0.7 g) |
| 粉糖 | 74.3 重量% | (2.6 g) |
| L-テアニン | 5.7 重量% | (0.2 g) |
| (商品名：サンテアニン、太陽化学(株)社製) | | |
| 合計 | 100.0 重量% | (3.5 g) |

上記原料を混合して均一になるまで混練し、得られた混練物を 50℃ に保温しながら押出機でシート状に押出し、さらに圧延ローラーで所定の厚さのシートとし、20 mm × 75 mm の大きさに裁断し、一枚 3.5 g の L-テアニン配合チューインガムを製造した。

実施例 4 L-テアニン配合顆粒剤の調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の1例として、乳糖(50g)、L-テアニン(10g)、カフェイン(3g)、香料(2g、高砂香料工業(株)製)、ビタミンC(15g)、でん粉(20g)を混和し、造粒後に1包中2gとなるように充填包装してL-テアニン配合顆粒剤を調製した。

実施例5 L-テアニン配合粉末飲料の調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の1例として、抹茶(50g)、L-テアニン(10g)、粉糖(20g)、ビタミンC(10g)、クエン酸(1g)を混和し、造粒後に1包中2gとなるように充填包装してL-テアニン配合粉末飲料を調製した。

実施例6 L-テアニン配合チョコレートの調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の1例として、カカオマス(60g)、L-テアニン(0.5g)、トレハロース(9g)、グリセリン脂肪酸エステル(0.9g)、全粉乳(10g)、植物性油(10g)を混和し、常法によりL-テアニン配合チョコレートを調製した。

実施例7 L-テアニン配合飲料の調製

L-テアニン配合喫煙欲求抑制組成物の1例として、果糖(10g)、マスカット果汁(1g)、ビタミンC(2g)、L-テアニン(0.4g)、クエン酸(1g)を1リットルの水に溶解し、1缶350gとなるように缶充填した後に殺菌し、L-テアニン配合飲料を調製した。

比較例1 対照チュウアブルの調製

次に示す原料を各組成に従って混合し、造粒後に一粒1.5gとなるように打錠して、対照チュウアブルを調製した。

| | | |
|----------------|----------|----------|
| フロストシュガー | 85.00重量% | (1.275g) |
| トレハロース | 10.00重量% | (0.150g) |
| ショ糖脂肪酸エステル | 1.00重量% | (0.015g) |
| 香料(高砂香料工業(株)製) | 4.00重量% | (0.060g) |
| 合計 | 100重量% | (1.500g) |

比較例2 対照チューインガムの調製

次に示す原料を各組成に従って混合し、対照チューインガムを調製した。

| | | |
|-------|---------|--------|
| ガムベース | 20.0重量% | (0.7g) |
| 粉糖 | 80.0重量% | (2.8g) |
| 合計 | 100重量% | (3.5g) |

上記原料を混合して均一になるまで混練し、得られた混練物を50℃に保温しながら押出機でシート状に押出し、さらに圧延ローラーで所定の厚さのシートとし、20mm×75mmの大きさに裁断し、一枚3.5gの対照チューインガムを製造した。

試験例1 ニコチン依存性緩和試験

(1) 被験者の選定

ニコチン依存性の高い被験者を選定するため、ボランティアの喫煙者に対し表1に示すファガストローム博士によるニコチン依存性テスト(阿部眞弓、「禁煙外来」芳賀書店、東京、1999年)を行った。

表 1

| 質問 | 回答 | 得点 |
|--|---------------------------------|-------------|
| あなたは朝起きてから何分後に最初の一服を吸いますか？ | 30分以内 30分以降 | 1 0 |
| 禁煙車、図書館、映画館、など喫煙の禁止されているところで禁煙するのに非常に苦労しますか？ | はい いいえ | 1 0 |
| どのようなたばこをやめるのが一番つらいと思いますか？ | 朝一のたばこ その他 | 1 0 |
| 一日に何本吸いますか？ | 15本以下 16～25本 26本以上 | 0 1 2 |
| どちらかといえば午前中に多く喫煙しますか？ | はい いいえ | 1 0 |
| 病気で一日中床についていなければならぬ時でも喫煙しますか？ | はい いいえ | 1 0 |
| いつも吸っているたばこのニコチン含量は次のどれですか？ | 0.9mg以下 1.0～1.2mg 1.3mg以上 | 0 1 2 |
| 煙を深く吸い込みますか？ | 全然しない 時々する いつもする | 0 1 2 |

ニコチン依存性の程度は、上記テストにおける得点を合計し、以下の評価基準に従って判定した。

評価基準

- 0～3点： 軽度の依存性
- 4～5点： 中程度の依存性
- 6点以上： 高度の依存性

(2) 短期ニコチン依存性緩和試験

喫煙者を血中ニコチン濃度の日内変化で分類すると、第1図のように、(A) Peak-seeker Type (滞留志向型) と (B) Trough-maintainer Type (登頂志向型) に分類できる。Peak-seeker Typeの喫煙者は、いわゆるヘビースモーカーに多くみられ、血中ニコチンレベルの低下を避けるために喫煙を重ねる。体内のニコチンも蓄積していき、午後には定常状態に達する。一方、Trough-maintainer Typeの喫煙者は、周期的に喫煙の刺激を求めるタイプで、喫煙本数も少ない。血中ニコチン濃度のピークが明瞭に認められる。本試験においては、テアニンの喫煙欲求の抑制効果を検討するため、まず、体内のニコチン濃度が最も低下している起床直後の状態で試験した(起床直後試験1および2)。さらに、Peak-seeker Typeの喫煙者に見られるように、ニコチン濃度が日内で高いレベルに達しているものと推定される午後に試験をおこなった(昼間試験)。また、併せて、日内での連続摂取の効果を調べた。テアニンを摂取することにより、起床から最初の喫煙までの時間が有意に延長できるか、さらに、日内の喫煙間隔の時間が有意に延長できるか、また、喫煙本数が有意に減少するかを検討した。

(i) 起床直後試験1

①試験

前記(1)において中程度の依存性以上であって、起床して15分以内に喫煙習慣のある50名を被験者(平均体重: 73 kg)として選定し、試験を行った。試験においては、各被験者に、起床してからすぐ(起床後、約15分以内)に表2に列挙する被検物質を摂取させ、各被験者が該被検物質を摂取してから喫煙するまでの時間(喫煙前時間)を調べた。

被験者を5群(各群10名)に分け、各被験者には、各群に対し割り当てた表2のいずれかの被検物質を月曜日から金曜日まで毎日摂取させ、喫煙前時間を測定した。得られた喫煙前時間のデータをもとに各被検物質ごとに平均時間を求め

、それぞれ喫煙前時間として表 2 に示した。

試験期間中、各被験者に対しいずれの被検物質を摂取しているかについては告知しなかった。試験期間中は、起床後すぐに被検物質を摂取すること以外は、喫煙を含め特に生活上の制限は課さなかった。

表 2

| 被検物質 | 喫煙前時間 |
|-------------------------|-----------------|
| 実施例 1 の L-テアニン配合チュウアブル | 3 時間 ± 3 0 分 |
| 実施例 2 の L-テアニン配合チュウアブル | 3 時間 ± 3 0 分 |
| 実施例 3 の L-テアニン配合チューインガム | 2. 5 時間 ± 3 0 分 |
| 比較例 1 の対照チュウアブル | 4 0 分 ± 1 5 分 |
| 比較例 2 の対照チューインガム | 4 0 分 ± 1 5 分 |

②結果

表 2 に示すように、比較例 1、2 の被検物質を摂取した群では喫煙前時間が短く喫煙欲求の抑制効果は認められなかった。一方、テアニンを配合した実施例 1 ～ 3 の被検物質を摂取した群では被検物質の摂取後から最初の喫煙までの時間が顕著に延長されたことより喫煙欲求抑制効果が認められた。

(i i) 起床直後試験 2

①被験者

被験者には前記 (1) のニコチン依存性テストにより予備調査をおこない、中程度の依存性以上である 23 名 (平均体重: 68 kg) を選抜した。かかる被験者は、年齢が 31 歳から 59 歳の男性で、10 年から 40 年の喫煙歴を有していた。

②予備調査

試験に先立ち、被験者には休日および出勤日、各々 2 日間にわたり起床から就寝までの間、調査表に喫煙時刻を記入させ、(1) 喫煙本数/日、(2) 起床から最初の喫煙までの時間、(3) 平均喫煙間隔時間を予め調査した。

③試験

テアニンは、食品添加物グレード（純度 99% 以上）の L-テアニン（商品名“サンテアニン”太陽化学株式会社製）を用いた。被検物質（実施例 8）とプラセボ（比較例 3）の処方方を、表 3 に示した。テアニンの含量は 200 mg で、プラセボは乳糖で代替した。口中で 5 分間程度維持させるため、形状はトローチ様の錠剤（ $\phi 15 \times 7 \text{ mm}$ ）とした。

表 3 被検物質およびプラセボの組成

| 原料 | 被検物質 | プラセボ |
|-------------------------------|--------|--------|
| ショ糖 | 1.015g | 1.015g |
| トレハロース | 0.150g | 0.150g |
| L-テアニン （太陽化学株式会社製“サンテアニン”） | 0.200g | 0.000g |
| 乳糖 | 0.000g | 0.200g |
| 滑沢剤 （ポリグリセリン脂肪酸エステル） | 0.015g | 0.015g |
| 粉末香料 | 0.120g | 0.120g |
| 合計 | 1.500g | 1.500g |

被検物質 2 錠とプラセボ 2 錠を渡し、指定された順番に 1 日 1 錠摂取させ（計 4 日間）、二重盲検法により試験を行った。被検物質およびプラセボは、起床後 15 分以内に摂取させた。被験者には、摂取後どうしても喫煙を抑えられない時まで喫煙を我慢させた。起床時刻、被検物質またはプラセボ摂取時刻、その日の全喫煙時刻を、調査表に記入させた。

④結果

被験者 23 名の喫煙本数、起床後から最初の喫煙までの時間の予備調査結果を

第2図に示す。約74%の被験者が21本/日以上喫煙本数であり、約83%が起床後30分以内に、その日の最初の喫煙を開始していた。このグループは、比較的ニコチン依存性の強いグループであるものと推定された。

第3図に試験結果を示した。全被験者グループと起床後30分以内の喫煙者グループの二グループに分けて、検定をおこなった。テアニン含有の被検物質では、プラセボより喫煙抑制効果が高く、摂取後、約2時間以上の喫煙抑制の効果があつた。プラセボ区と被検物質区はいずれも統計学的にも有意な差を認めた。なお、検定は、Student paired t-testにより行った。

(iii) 昼間試験

①被験者

被験者は、前記(ii)起床直後試験2と同様の参加者から39名(平均体重:70kg)を選抜した。かかる被験者は、年齢が26歳から59歳で、喫煙歴3年から40年で、女性1名が含まれていた。

②予備調査

試験に先立ち、前記(ii)起床直後試験2と同様にして予備調査を行った。

③試験

テアニン、被検物質およびプラセボは前記(ii)起床直後試験2と同様のものを用いた。試験は、出張・外出等のない出勤日、計4日間に実施した。

被検物質2錠とプラセボ2錠を渡し、指定された順番に摂取させ、二重盲検法により試験を行った。試験日の午前中は、自由に喫煙させた。被検物質、プラセボは、午後の勤務前、最後の喫煙の後30分以内に摂取させ、どうしても喫煙を抑えられない時まで喫煙を我慢させた。午前中の喫煙時刻、被検物質またはプラセボ摂取時刻、午後の全喫煙時刻を、調査表に記入させた。

④結果

昼間試験に参加した被験者39名の喫煙本数、平均喫煙間隔時間の予備調査結

果を、第4図に示した。一日の喫煙本数が10本レベルから40本レベルまで幅があった。したがって、この試験は全被験者グループと、ニコチン依存の比較的強い一日の喫煙本数21本以上の喫煙者グループの二グループに分けて検定をおこなった(第5図)。

テアニン含有の被検物質では、プラセボより平均喫煙間隔時間が長くなっており、プラセボに比べ喫煙抑制の効果が認められた。また統計学的にもプラセボ区に対して被検物質区は、いずれのグループでも有意な差を認めた。なお、検定は、Student paired t-testにより行った。

(iv) 日内での連続摂取試験

①被験者

被験者として前記(ii)起床直後試験2と同様の参加者から前記ニコチン依存性テストにおいて高度の依存性と判定される1名(体重:74kg)を選んだ。かかる被験者は、年齢36歳男性で、喫煙歴17年であった。

②試験

テアニンおよび被検物質は前記(ii)起床直後試験2と同様のものを用いた。試験は1日内で実施し、3回繰り返して、すなわち、別々の3日間で行った。被験者には、起床から午後8時までの間で喫煙欲求を覚えた時に被検物質を自由に摂取させた。また、その間、自由に喫煙させた。1日中の全喫煙時刻および被検物質摂取時刻を、調査表に記入させた。

③結果

第6図に、1日の喫煙本数が40本近い被験者が、起床から午後8時まで喫煙欲求を覚えた時に被検物質を摂取した場合の喫煙本数と、被検物質摂取数との関係をグラフで示した。被検物質の1日の摂取数は7~8錠レベルであったが、喫煙本数は明らかに減少した。また、特に副作用も認められなかった。

(3) 長期ニコチン依存性緩和試験

長期に渡るテアニンの摂取による喫煙抑制の効果を、(i) 1 週間の連続摂取および(ii) 1 ヶ月の連続摂取により調べた。

(i) 1 週間の連続摂取試験

①被験者

被験者として前記(ii) 起床直後試験 2 と同様の参加者から前記ニコチン依存性テストにおいて高度の依存性と判定される 1 名(体重: 75 kg)を選んだ。かかる被験者は、年齢 51 歳男性で、喫煙歴 33 年であった。

②試験

テアニンおよび被検物質は前記(ii) 起床直後試験 2 と同様のものを用いた。試験は 1 週間で実施した。被験者には、喫煙欲求を覚えた時に被検物質を自由に摂取させた。また、その間、自由に喫煙させた。1 週間の全喫煙時刻および被検物質摂取時刻を、調査表に記入させた。

③結果

第 7 図に、1 日ごとの喫煙本数と被検物質摂取数との関係をグラフで示した。被検物質の 1 日の摂取数は 2 錠程度であったが、かかる被験者は本試験を契機に禁煙を目指していたこともあり、5 日目以降には被検物質 1 錠の摂取で喫煙を止めるに至り、結果として摂取開始後 1 週間で禁煙に成功した。その後、テアニンをほとんど摂取せずとも半年後においても禁煙状態は続いた。なお、1 日目は被検物質の摂取を行わなかった。

(ii) 1 ヶ月の連続摂取試験

実施例 2 で得られた L-テアニン配合チュウアブルの効果を、前記(1) 被験者の選定において中程度の依存性以上であると判定された被験者 30 名(平均体重: 70 kg)を選び、1 ヶ月連続摂取試験によって評価した。比較として比較

例 1 の対照チュウアブルを試験に用いた。

試験では 15 名ずつの 2 群に分けた。各群の被験者には、実施例 2 の L-テアニン配合チュウアブル（喫煙者 No. 1～15）または比較例 1 の対照チュウアブル（喫煙者 No. 16～30）を 1 日当たり 2 粒、それぞれ 1 粒ずつを少なくとも 5 時間の間隔をとって午前と午後に摂取するようにして 1 カ月間連続摂取させた。試験期間中、各被験者に対しいずれの被検物質を摂取しているかについては告知しなかった。また、1 日の内に前記被検物質を摂取する以外は、喫煙を含め特に生活上の制限は課さなかった。

アンケート調査により試験前後の各被験者の平均喫煙本数の変化を調べ、以下の評価基準により被検物質の効果を判定した。表 4 にその結果を示す。

評価基準

- | | | | |
|---|---|--------------|-------------------|
| ◎ | ： | 禁煙効果あり | （喫煙本数：0 本） |
| ○ | ： | 喫煙欲求抑制効果あり | （喫煙本数：10 本以上減少した） |
| △ | ： | やや喫煙欲求抑制効果あり | （喫煙本数：5～9 本減少した） |
| × | ： | 効果なし | （上記以外） |

表 4

| 喫煙者 No | 試験前本数 (本/日) | 試験終了時の本数 (本/日) | 効果の評価 |
|-----------------|----------------|------------------------|-------|
| | | 実施例 2 の L-テアニン配合チュウアブル | |
| 1 | 40 | 30 | ○ |
| 2 | 40 | 25 | ○ |
| 3 | 35 | 0 | ◎ |
| 4 | 45 | 40 | △ |
| 5 | 30 | 15 | ○ |
| 6 | 25 | 0 | ◎ |
| 7 | 45 | 20 | ○ |
| 8 | 55 | 50 | △ |
| 9 | 45 | 40 | △ |
| 10 | 35 | 5 | ○ |
| 11 | 40 | 35 | △ |
| 12 | 45 | 10 | ○ |
| 13 | 35 | 0 | ◎ |
| 14 | 60 | 45 | ○ |
| 15 | 50 | 45 | △ |
| 比較例 1 の対照チュウアブル | | | |
| 16 | 45 | 35 | ○ |
| 17 | 35 | 35 | × |
| 18 | 40 | 40 | × |
| 19 | 45 | 45 | × |
| 20 | 60 | 55 | △ |
| 21 | 50 | 45 | △ |
| 22 | 50 | 50 | × |
| 23 | 35 | 30 | △ |
| 24 | 40 | 40 | × |
| 25 | 40 | 40 | × |
| 26 | 40 | 45 | × |
| 27 | 55 | 45 | ○ |
| 28 | 30 | 30 | × |
| 29 | 45 | 40 | △ |
| 30 | 45 | 45 | × |

表 4 に示した結果より、実施例 2 の L-テアニン配合チューアブルでは、全例に禁煙効果又は喫煙欲求の抑制効果が認められた。一方、比較例 1 で調製した対照チューアブルにおいては殆ど効果が認められなかった。なお、被験者の No. 3、No. 6、No. 13、No. 16、及び No. 27 はこの試験を契機に禁煙を目指した者であった。比較例 1 で調製した対照チューアブルを用いた被験者の No. 16、及び No. 27 では本数がやや減少したものの、禁煙には至らなかった。

なお、試験期間中、好ましくない副作用は何等観察されず、さらに被検物質の依存性に関しても確認されなかった。

試験例 2

L-テアニン配合チューアブルを口腔内粘膜吸収又は腸管吸収したときの血中のテアニン濃度の推移に関して試験を行った。被験者には起床後、水以外の飲食物の摂取および喫煙を禁じた。

(1) 口腔内粘膜吸収試験

(i) テアニン 87mg 摂取

①被験者

前記 (i) 起床直後試験 2 と同様の参加者の内、高度のニコチン依存性を示す喫煙者〔被験者 A (体重：78kg)〕を対象に試験を行った。

②試験

テアニンおよび被検物質は、前記 (i) 起床直後試験 2 と同様のものを用いた。ただし、被検物質は、その約半量 (テアニン含量：87mg) を摂取させた。

被験者 A には起床して 150 分後に被検物質を全てなめて摂取させた。また、起床して 150 分間は禁煙させた。被検物質摂取前および摂取後 5 分、10 分、20 分、30 分、60 分、90 分および 180 分後に採血を行った。試験中は表

5 に示す基準により、喫煙欲求の程度を自己申告させた。

表 5

| 評価基準 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 程度 | 喫煙欲求 なし | やや喫煙 欲求あり | 軽度の喫煙 欲求あり | 中度の喫煙 欲求あり | 高度の喫煙 欲求あり |

なお、血中のテアニン濃度は以下の方法により測定した。

(血中のテアニン濃度の測定)

(a) 血液の前処理

採血した血液は採血管（ベネジクトIIオートセップ：（株）テルモ社製）に分注し、遠心分離（3, 000rpm×10分間、himac CT 6D：日立工機株式会社）を行い血清を採取した。得られた血清0.5mlにアセトニトリル1.0mlを添加し、遠心分離（12, 000rpm×10分間、MR-150：株式会社トミー精機）を行い上清を採取した。得られた上清を遠心エバポレーター（CVE-100D型：東京理科器械株式会社）により乾固し、蒸留水0.5mlを添加し溶解した。

(b) テアニンの分析

血液中のテアニン含量は、Waters株式会社のAccQ・Tagアミノ酸分析法に準じ測定した。メンブレンフィルター（DISMIC 13CP：ADVANTEC社）にて濾過した前処理済み血液10μl、内部標準試薬の10ppmノルロイシン10μl、AccQ・Fluor Borate Buffer（Waters株式会社）60μlおよびAccQ・Fluor Reagent（Waters株式会社）20μlを混合し、誘導体化を行った。試料分析は、AccQ・Tagアミノ酸分析カラム（3.9×150mm：Waters株式会社）を用い、励起波長250nm、蛍光波長395nmにより検出を行っ

た。定量は、検量線法により行った。

(i i) テアニン 200mg 摂取

試験チュウアブルとしてL-テアニンを200mgを含んだ実施例1のL-テアニン配合チュウアブルを用いた。本試験では、高度のニコチン依存性を示す喫煙者〔前記(i) テアニン87mg摂取と同じ被験者A〕を対象とし、被験者Aには起床して150分後に実施例1のチュウアブル錠1粒を6分間なめて飲み込ませた。また、起床して150分間は禁煙させた。実施例1のチュウアブル摂取前および摂取後5分、10分、20分、30分、60分、90分および180分後に採血を行った。試験中は、前記表5に示す基準により喫煙欲求の有無、程度に関して聞き取りを行い、禁断症状の観察を行った。なお、血中のテアニン濃度の測定は、前記(i) テアニン87mg摂取の場合と同様にして行った。

(2) 腸管吸収試験

腸管吸収試験では、非喫煙者(被験者B)を対象とし、被験者Bは起床して150分後に実施例1のチュウアブル錠1粒を直ちにかみ砕き飲み込んだ。実施例1のチュウアブル摂取前および摂取後5分、10分、20分、30分、60分、90分および180分後に採血を行った。なお、血中のテアニン濃度の測定は、前記(i) テアニン87mg摂取の場合と同様にして行った。

試験結果：

L-テアニン配合チュウアブル(テアニン含量：200mg)を口腔内粘膜吸収または腸管吸収した場合の経時的な血中テアニン濃度(ppm)の推移を第8図に示した。口腔内粘膜吸収と腸管吸収を比較すると、テアニンの血中最大濃度到達時間が口腔内粘膜吸収の方が短いことより、吸収が早いことが確認された。また、テアニンの血中濃度の最大値は口腔内粘膜吸収の方が高いことから、口腔

内粘膜吸収の方が吸収率が良いことが確認された。しかし、血中のテアニン濃度は、腸管吸収の方が長く保持していた。

また、前記（１）口腔内粘膜吸収試験では前記のように試験前、中、後における喫煙欲求を経時的に追った。テアニンを 87 mg 摂取させた場合および 200 mg 摂取させた場合における喫煙欲求の経時的变化と血中のテアニン濃度の推移をそれぞれ第 9 図および第 10 図に示す。

第 9 図に示すように、試験前、中、後における被験者 A の喫煙欲求を経時的に追ったところ、被検物質を摂取する直前までは、起床して 150 分間禁煙していたため強い喫煙欲求が出現し中程度の禁断症状が認められたが、摂取することにより急に喫煙欲求が消失し、その後、喫煙欲求の推移は血中のテアニン量にほぼ依存して抑えられた。ただし、テアニン 200 mg 摂取の場合に比し、テアニン 87 mg を摂取したときの血中テアニン濃度は低く、喫煙欲求は試験開始から比較的高く、60 分後から喫煙欲求が出始め、140 分後には我慢が出来なくなり喫煙している。結果的に起床から 290 分間喫煙を行わなかったことになる。一方、第 10 図に示すように、テアニン 200 mg 摂取の場合、試験前、中、後における被験者 A の喫煙欲求を経時的に追ったところ、L-テアニン配合チュウアブルを摂取する直前までは、起床して 150 分間喫煙が禁止されていたため強い喫煙欲求があり中程度の禁断症状が認められたが、摂取することにより急に喫煙欲求が消失し、その後、喫煙欲求の推移は多少の変化はあるものの血中のテアニン濃度にほぼ依存して抑えられた。そして、試験開始後 150 分を経過した時点で喫煙欲求が出現し、165 分の時点でついに喫煙している。結果的に起床から 315 分間喫煙を行わなかったということになる。被験者 A は、通常、起床後すぐに喫煙する習慣があったが、テアニンを約 90～200 mg 摂取させることにより喫煙欲求を有効に抑制できることが分かる。また、かかる抑制効果は血中のテアニン濃度の推移と関連していることが推察された。

試験例 1 および 2 のまとめ

短期ニコチン依存性緩和試験では、体内のニコチン濃度が最小レベルの状態である起床直後と、体内のニコチン濃度が高いレベルに達しているであろう昼間に試験を行った。いずれの場合も、ニコチン依存性が中程度以上と判定される被験者でテアニン摂取（200mg）による有意な喫煙抑制効果が示された。特に「昼間試験」は、実際の業務の場所での試験であり、喫煙を誘導する諸因子（ノイズ）があったものと考えられるが、テアニンの効果を確認することができた。また、併せて行った日内での連続摂取は通常の生活においてテアニンを摂取した場合の効果を調べたものであり、喫煙本数の有意な低下が見られた。

また、長期ニコチン依存性緩和試験では、テアニン1日400mg程度の1週間の連続摂取でも禁煙に至る場合があることが示された。1ヵ月の連続摂取では、摂取者全例において禁煙効果または喫煙欲求の抑制効果が認められ、しかも好ましくない副作用やテアニンの依存性は認められなかった。

一方、口腔内粘膜吸収試験および腸管吸収試験では、テアニンは、腸管からの吸収に比し、口腔内粘膜からより早く吸収され、しかも吸収率が高くなることが、また、テアニンによる喫煙欲求抑制効果は血中のテアニン濃度と関連することが示された。

以上から、本発明のテアニンを含有する喫煙欲求抑制組成物によれば、ニコチン依存性の程度が中程度以上の喫煙者であっても、該組成物の適度な摂取により有意に喫煙欲求が抑制され得、意図的な（好きなときに）禁煙もしくは節煙、または喫煙習慣からの完全なる脱却を、安全に、しかも効果的に行うことができることが分かる。また、かかるテアニンの摂取は、本明細書中において具体的に例示されるような口腔内粘膜からの吸収に適した組成物により行うことが、より有効であることが分かる。

産業上の利用可能性

本発明によれば、（１）日常生活において禁煙が必要とされる場面での喫煙欲求の抑制、（２）意図的な（好きなときに）禁煙または節煙、および（３）喫煙習慣からの完全なる脱却を、安全に、しかも効果的に行うことができるという優れた効果が奏される喫煙欲求抑制組成物が提供される。

請求の範囲

1. テアニンを含有することを特徴とする喫煙欲求抑制組成物。
2. 禁煙又は節煙による禁断症状を予防、軽減又は解消するための請求項 1 記載の喫煙欲求抑制組成物。
3. 禁煙又は節煙による禁断症状が予測される際に予め投与される請求項 1 又は 2 記載の喫煙欲求抑制組成物。
4. 禁煙又は節煙による禁断症状が出ている時に投与される請求項 1 又は 2 記載の喫煙欲求抑制組成物。
5. 口腔内粘膜からの吸収に適した組成物である請求項 1 ～ 4 いずれか記載の喫煙欲求抑制組成物。
6. 口腔内に摂食した際に少なくとも 3 分間は口腔内に残留可能な剤形である請求項 5 記載の喫煙欲求抑制組成物。
7. 食品組成物である請求項 1 ～ 6 いずれか記載の喫煙欲求抑制組成物。
8. テアニンを含有してなる組成物を個体に投与する禁煙又は節煙方法。
9. 禁煙又は節煙による禁断症状を予防、軽減又は解消するための請求項 8 記載の方法。

10. 禁煙又は節煙による禁断症状が予測される際に予め該組成物を投与する請求項8記載の方法。

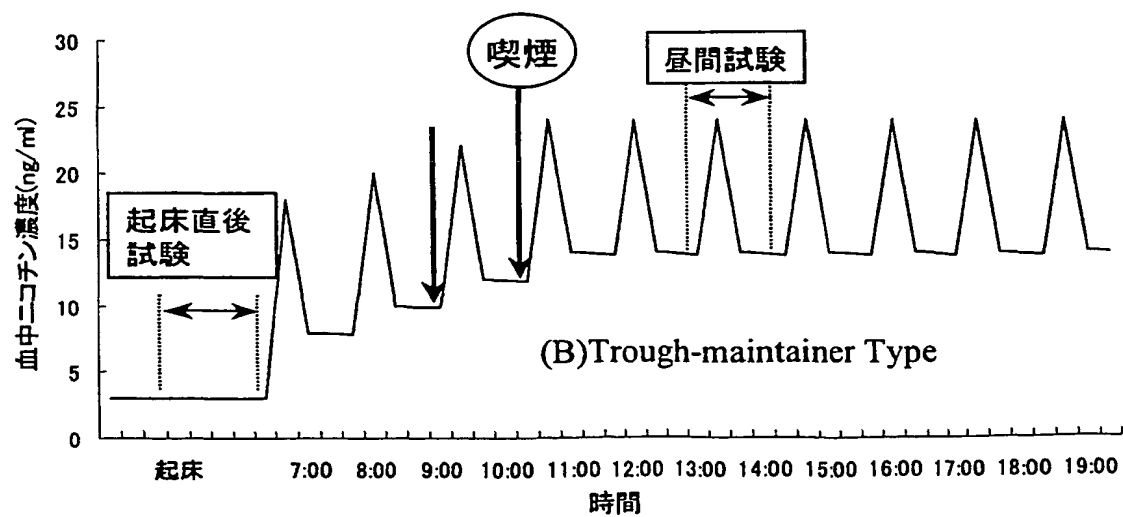
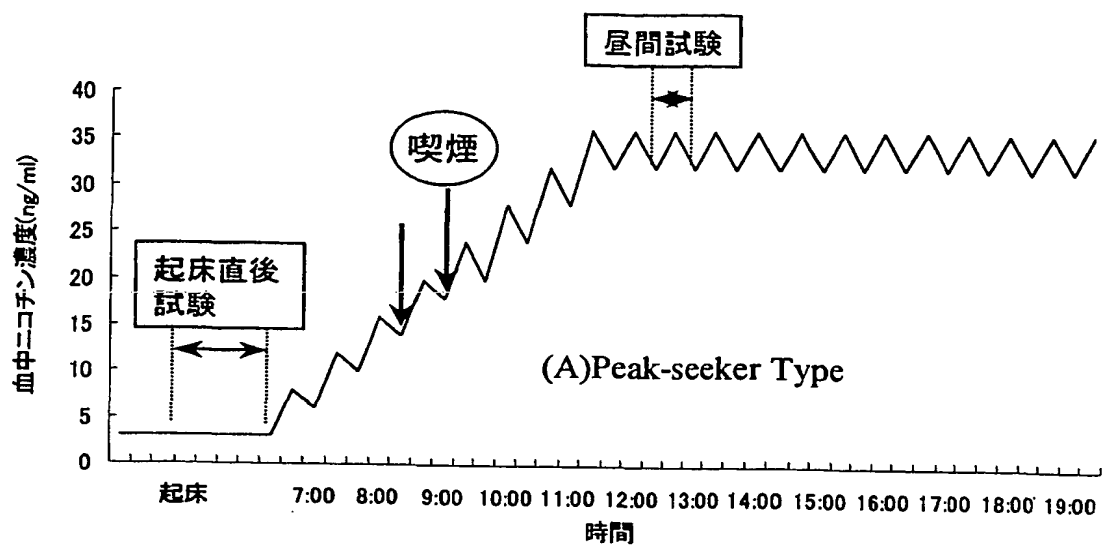
11. 禁煙又は節煙による禁断症状が出ている時に該組成物を投与する請求項8記載の方法。

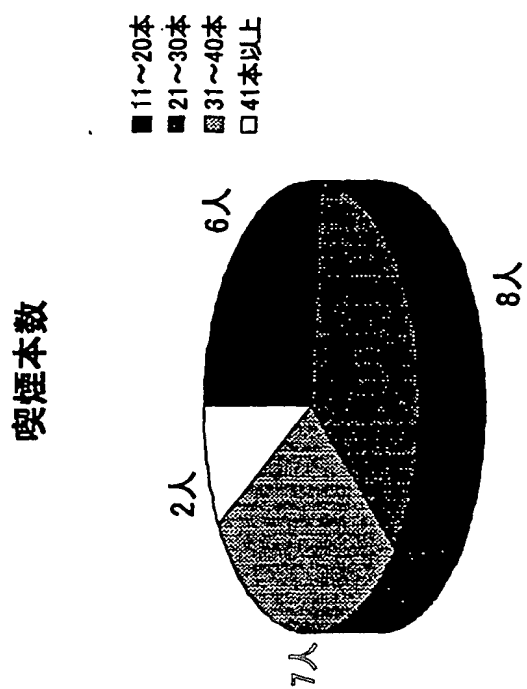
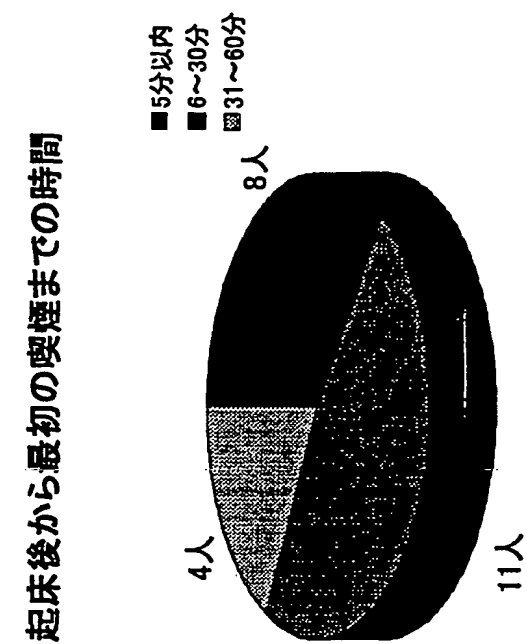
12. 該組成物が口腔内粘膜からの吸収に適した製剤である請求項8記載の方法。

13. 該組成物が口腔内に摂食した際に少なくとも3分間は口腔内に残留可能な剤形である請求項12記載の方法。

14. 該組成物が食品組成物である請求項8記載の方法。

15. 禁煙又は節煙による禁断症状を予防、軽減又は解消するための医薬を製造するためのテアニンの使用。



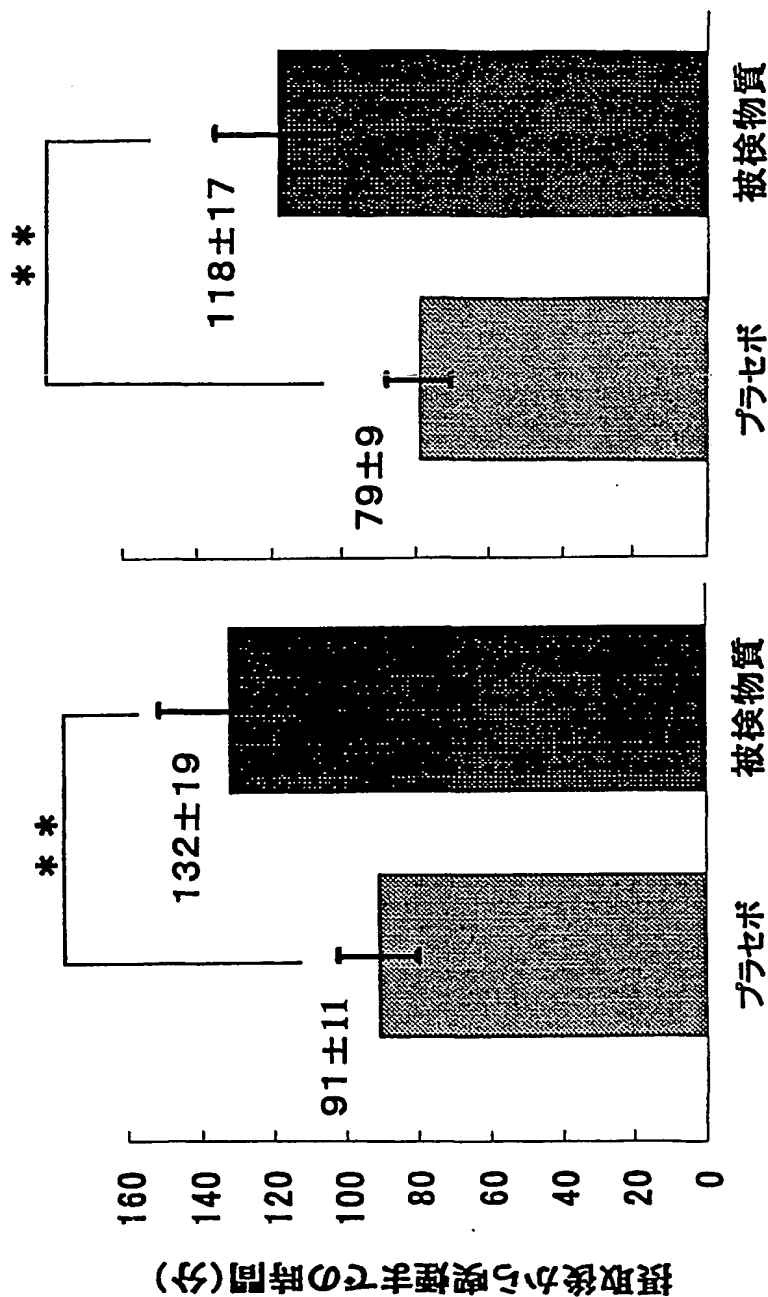


第 2 図



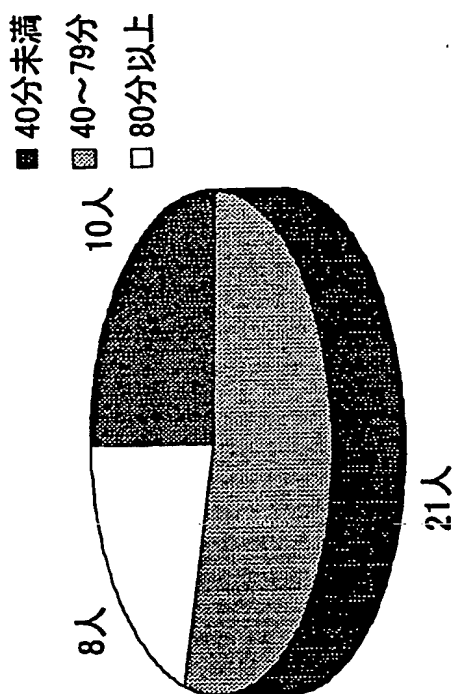
起床後30分以内の喫煙者 (n=19)

全被験者 (n=23)

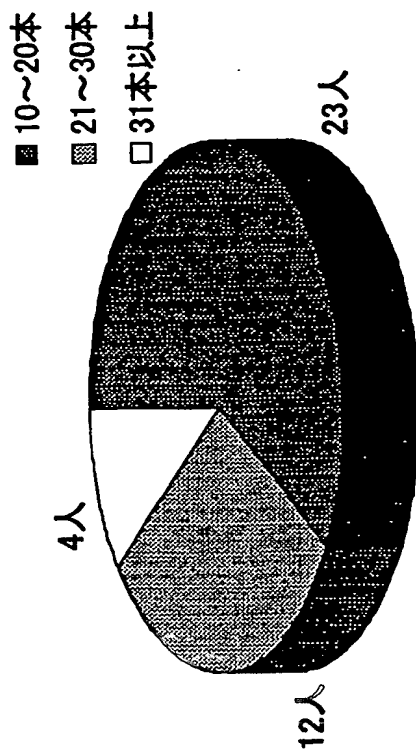


** : p < 0.01 平均 ± S.E.

平均喫煙間隔時間



喫煙本数

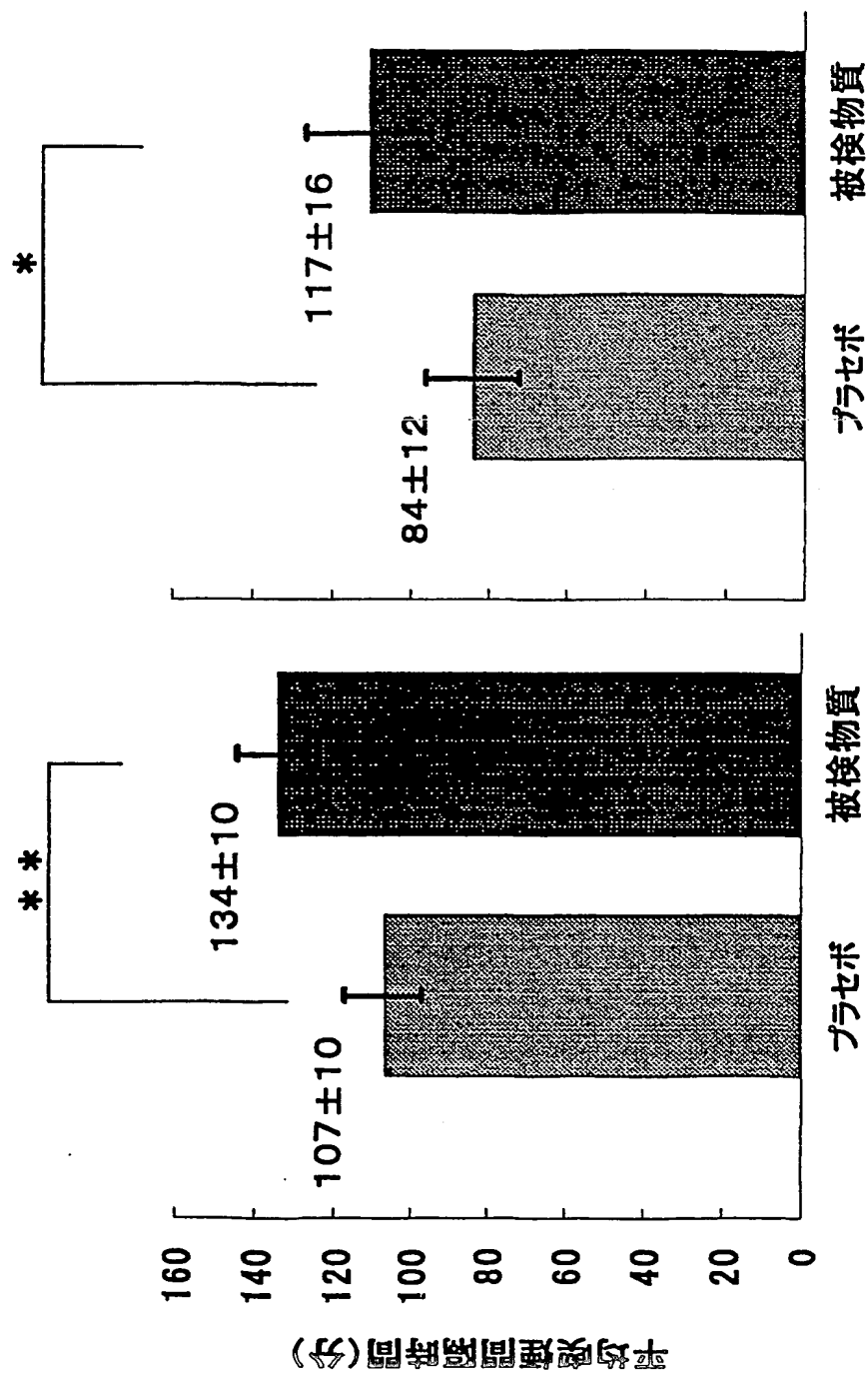


第 4 図



喫煙本数21本以上の喫煙者 (n=16)

全被験者 (n=39)



* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ 平均 ± S.E.

第 5 図

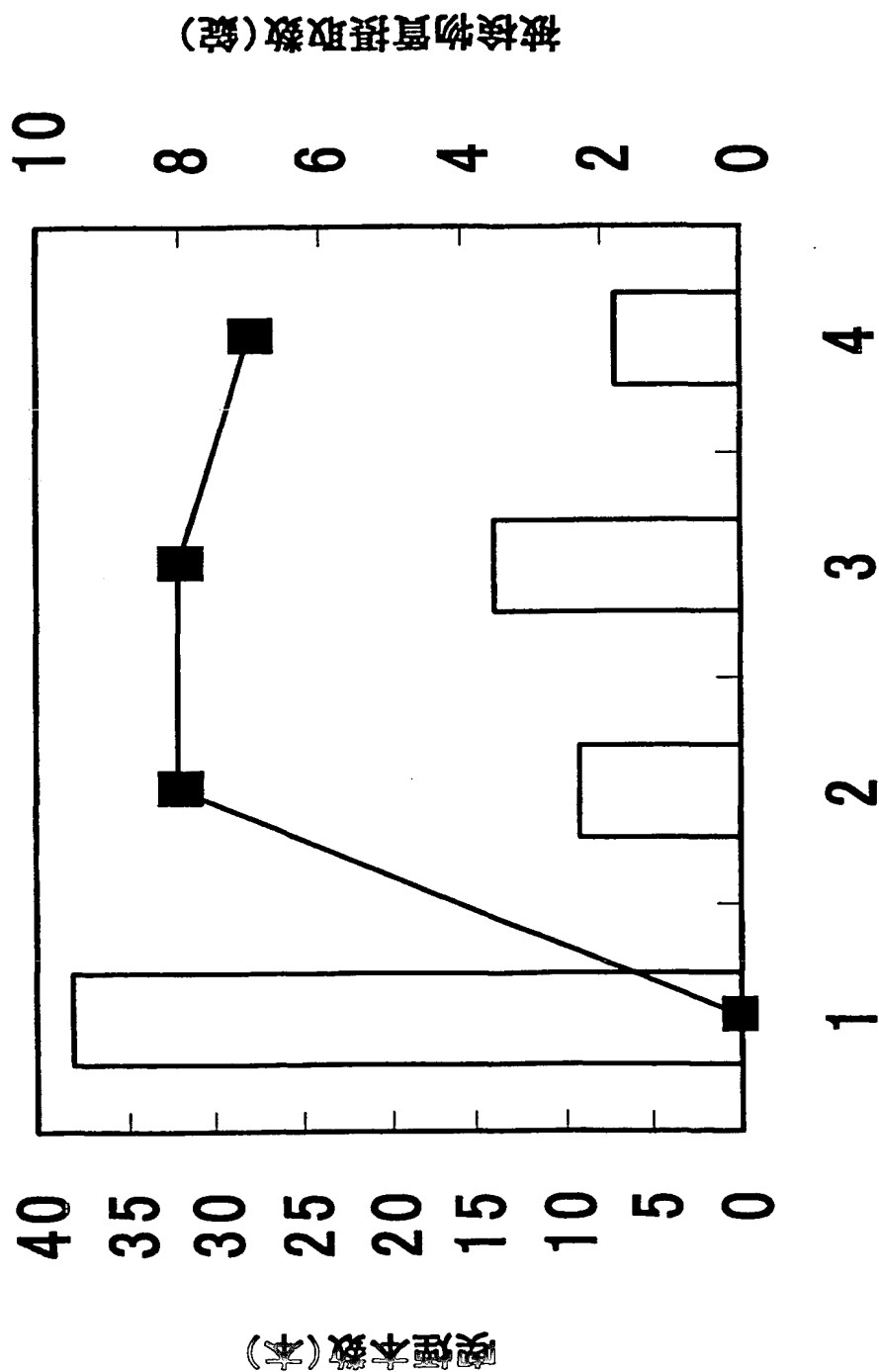


図 6 第 6



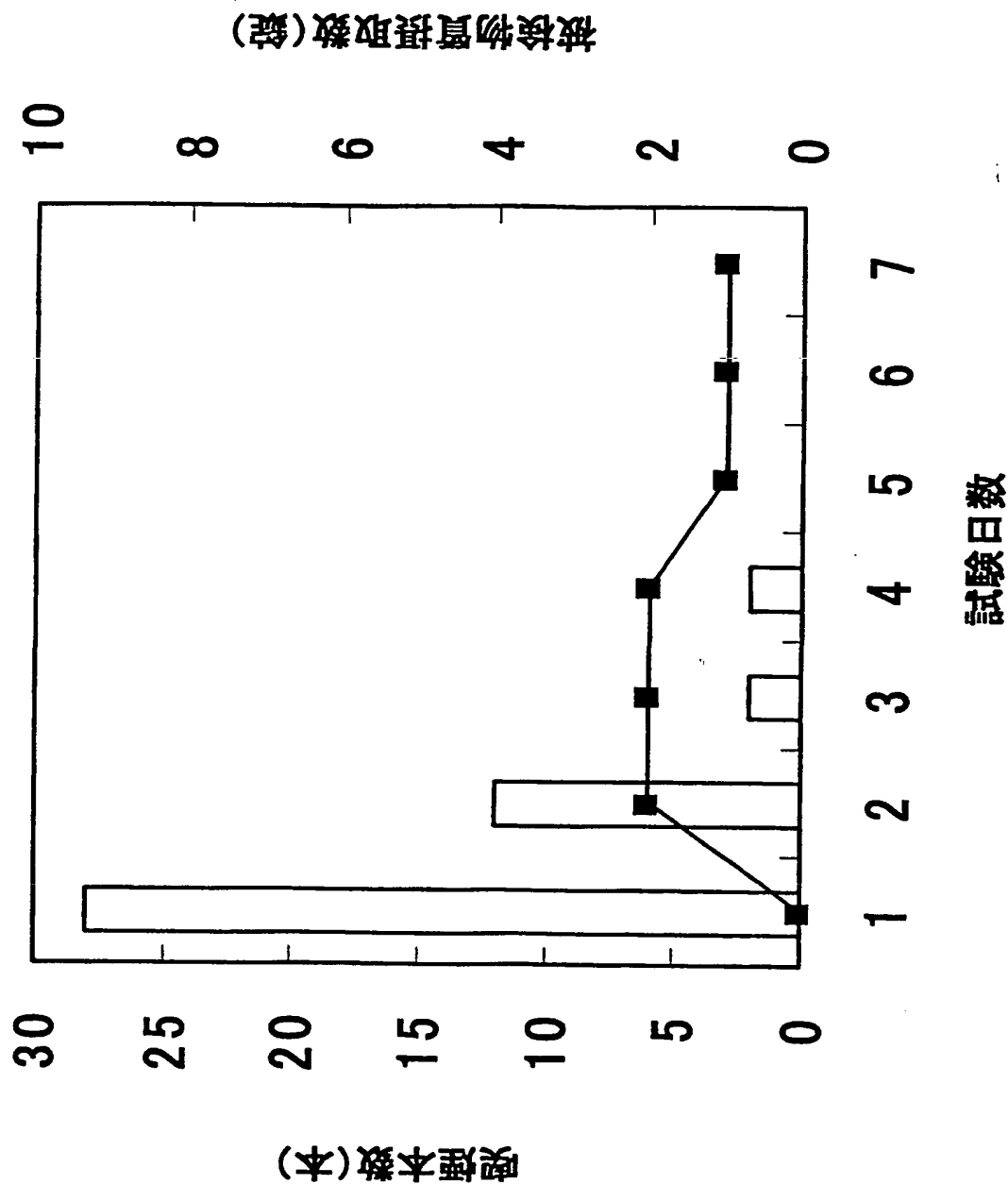
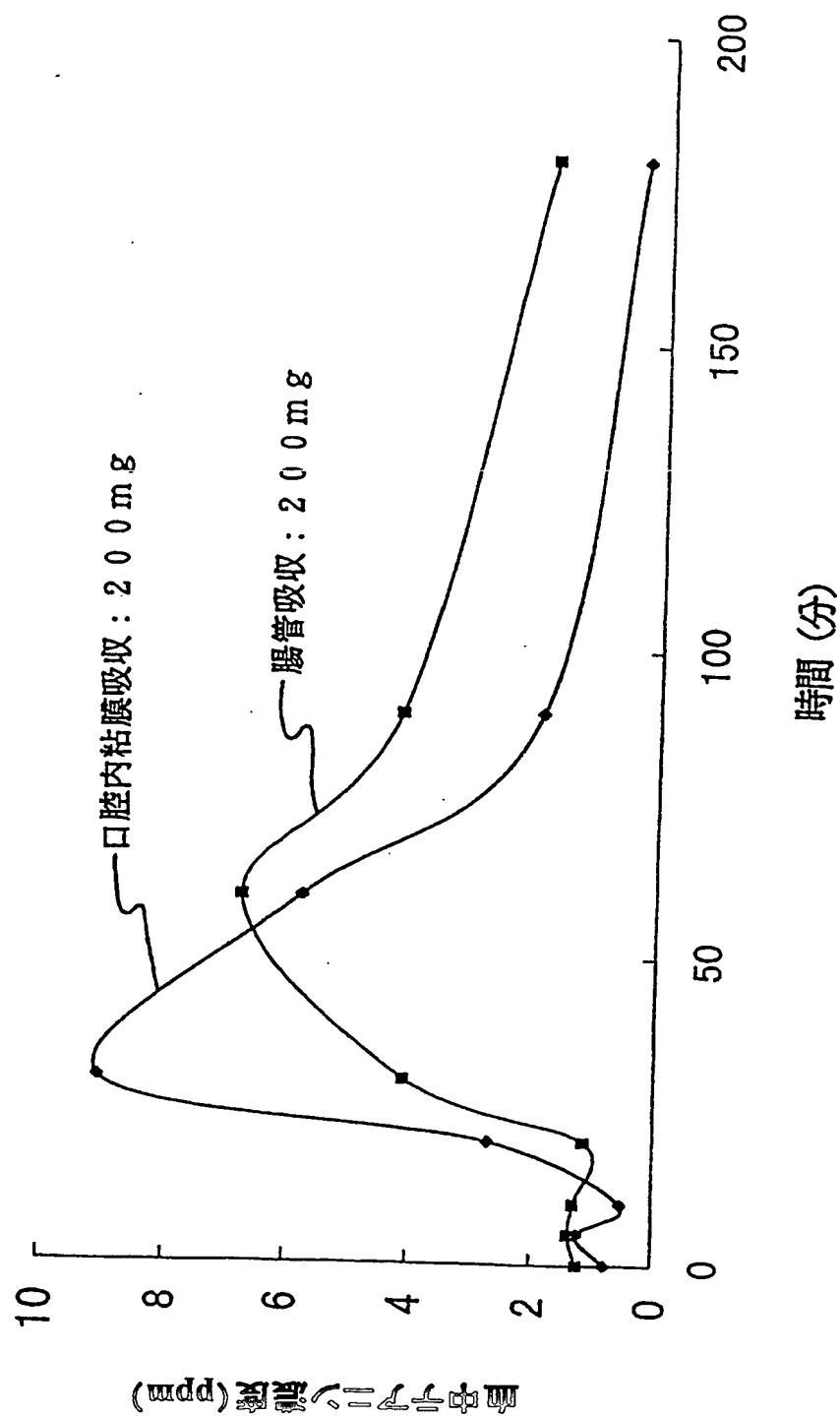


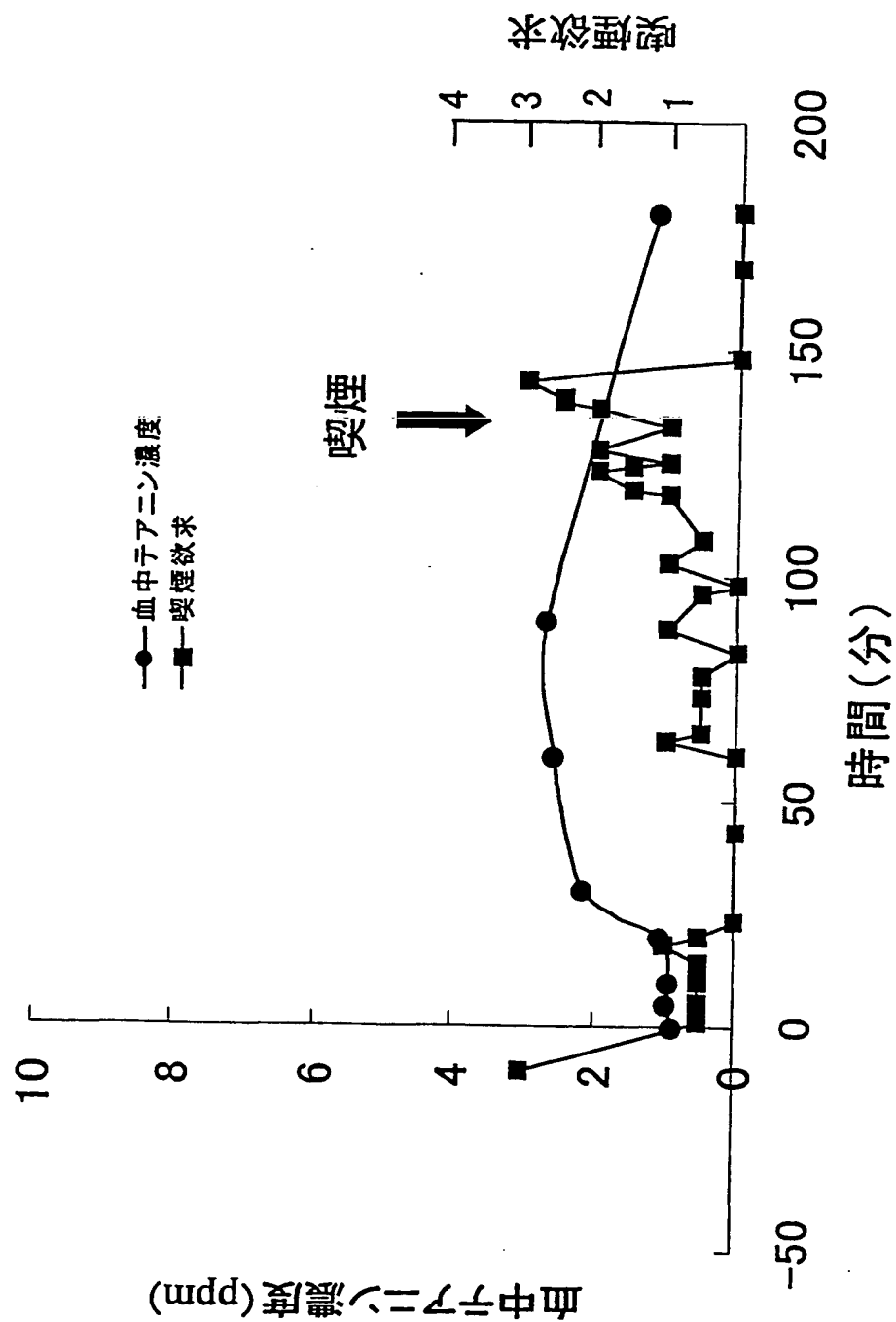
図 7 集





第 8 図

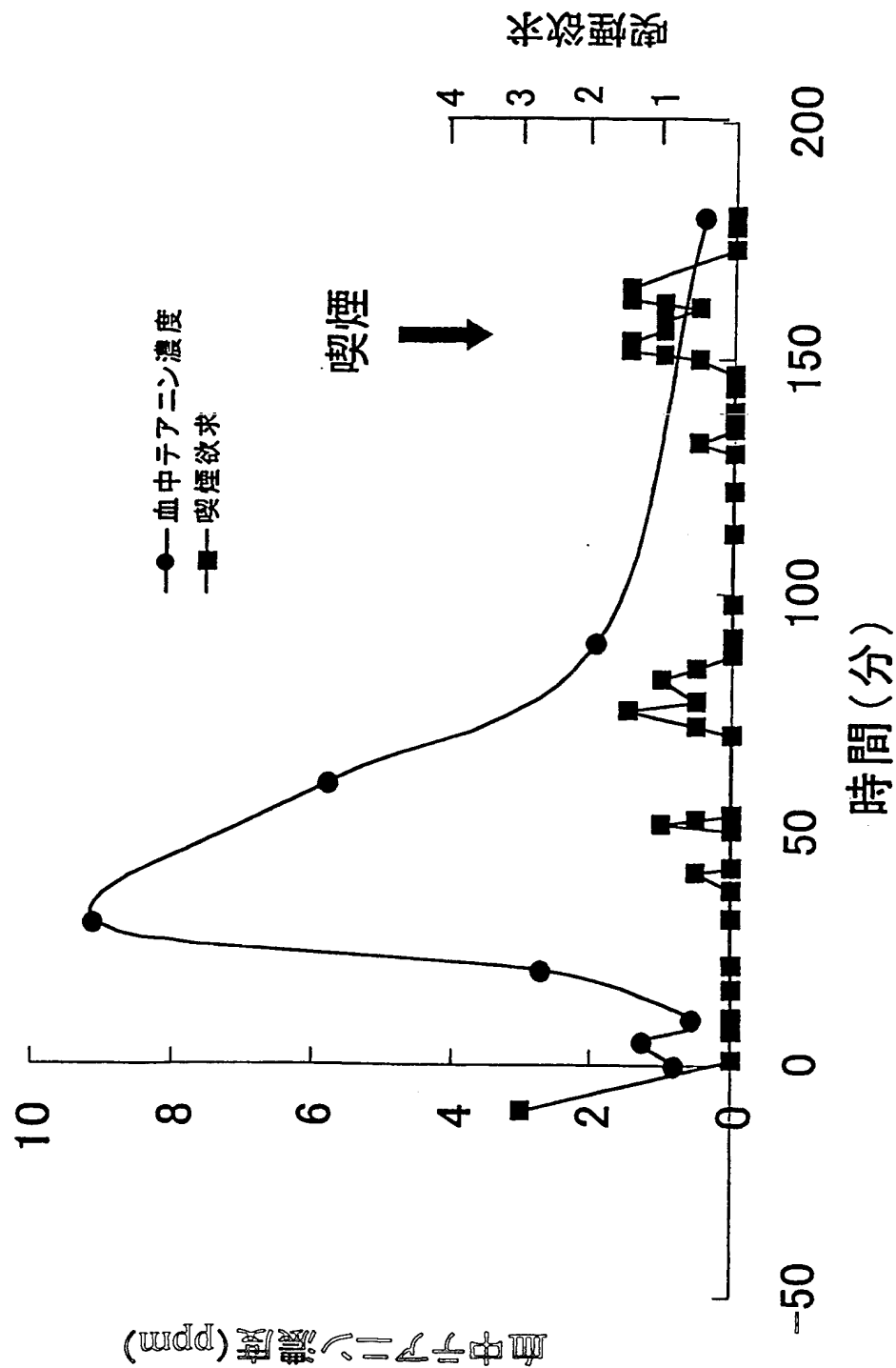
テアニン摂取: 87mg



第 9 図



テアニン摂取: 200mg



第 10 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 99/42096 A1 (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 26 August, 1999 (26.08.99), & EP 1057483 A1 & JP 2001-89365 A & JP 2001-89364 A & JP 2000-53568 A & JP 2000-143508 A & JP 2000-247878 A | 1-7, 15 |
| X | JP 6-100442 A (Suntory Limited), 12 April, 1994 (12.04.94), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.121:125260 | 1-7, 15 |
| Y | JP 9-12454 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 14 January, 1997 (14.01.97), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.126:170890 | 1-7, 15 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 October, 2001 (02.10.01)Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06202

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | Y. ISHIMOTO et al., "The effect of cigarette smoking on the human SEP (somatosensory evoked potential) and EEG", Shikoku Igaku Zasshi, (1993), Vol.49, No.1, pages 52 to 70 & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.118:207370 | 1-7,15 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06202

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/198, A61P25/34, A23L1/305

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 99/42096 A1 (TAIYO KAGAKU CO., LTD.) 26. 8月. 1999 (26. 08. 99) & EP 1057483 A1 & JP 2001-89365 A & JP 2001-89364 A & JP 2000-53568 A & JP 2000-143508 A & JP 2000-247878 A | 1-7, 15 |
| X | JP 6-100442 A (サントリー株式会社) 12. 4月. 1994 (12. 04. 94) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 121:125260 | 1-7, 15 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 10. 01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | JP 9-12454 A(太陽化学株式会社) 14.1月.1997(14.01.97) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.126:170890 | 1-7, 15 |
| Y | ISHIMOTO Y. et al, The effect of cigarette smoking on the human SEP (somatosensory evoked potential) and EEG, Shikoku Igaku Zasshi, 1993, Vol.49,, No.1, pages 52 to 70 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.118:207370 | 1-7, 15 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 8 乃至 14 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

